

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
der Justus Liebig-Universität Gießen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. G. Lasch

**UNTERSUCHUNGEN ZUR BEEINFLUSSUNG VON
GERINNUNG UND FIBRINOLYSE BEIM
VERBRÜHUNGSSCHOCK DES KANINCHENS**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans Uwe Budiner
aus
Reichenberg

Gießen 1973

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
der Justus Liebig-Universität Gießen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. G. Lasch

**UNTERSUCHUNGEN ZUR BEEINFLUSSUNG VON
GERINNUNG UND FIBRINOLYSE BEIM
VERBRÜHUNGSSCHOCK DES KANINCHENS**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans Uwe Budiner
aus
Reichenberg

Gießen 1973



Dekan : Prof. Dr. Hj. Staudinger
Referent : Prof. Dr. H. G. Lasch
Korreferent : Prof. Dr. E. Habermann

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und Fragestellung

II. Material und Methoden

1. Material

2. Methoden

- a. Thrombozytenzählung
- b. Thrombelastogramm
- c. Fibrinogenbestimmung, Bestimmung von Faktor II und V
- d. Statistik
- e. Schockmodell

III. Ergebnisse

1. Verbrühungsschock und Infusionstherapie.
2. Verbrühungsschock und Infusionsbehandlung mit prophylaktischer Gabe von Heparin.
3. Verbrühungsschock und Infusionstherapie bei gleichzeitiger Gabe von EACA.

IV. Diskussion

V. Zusammenfassung

VI. Literaturangaben

I. Einleitung und Fragestellung

Das auslaufende 19. Jahrhundert und besonders die erste Hälfte des 20. Jahrhunderts brachten mit ihrer Technisierung eine vermehrte Gefährdung des Menschen. Entsprechend rückte neben anderen Noxen die schwere Verbrennungskrankheit in der Häufigkeitsskala der Erkrankungen stetig weiter nach vorne.

Betrachtet man die Literatur über die Pathophysiologie der schweren Verbrennungskrankheit, so stellt man fest, daß wichtige pathophysiologische Aspekte der Verbrennungskrankheit bereits in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts erarbeitet wurden. Insbesondere die Hypovolämie infolge starken Verlustes von Serum mit entsprechender Hämokonzentration war bereits von BARADUC (1) erkannt worden. Besondere Beachtung schenkte man der Vermeidung bzw. Kontrolle bakterieller Superinfekte. Dabei brachten die damals angewandten antiseptischen, aber oft hoch toxischen Mittel dem Patienten mehr Nach- als Vorteile.

Relativ gute Ergebnisse wurden von SNEVE (21) vorgelegt, der Patienten mit schweren Verbrennungen dadurch behandelte, daß er reichlich gepufferte Salzlösungen und bei Bedarf Blut gab. Er praktizierte eine offene Wundbehandlung, exzidierte die Wunden spät und deckte sie dann plastisch.

Die Wirksamkeit dieser Therapie der Volumenssubstitution und des Elektrolytausgleichs wurde in den folgenden Jahren vielfach bestätigt. MOYER (17) konnte zeigen, daß bei hoher Perfektion in der Überwachung und der Therapie auf dem genannten Weg auch Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen geheilt werden konnten.

Eine Reihe von Autoren untersuchte das Verhalten des Gerinnungssystems sowie der Fibrinolyse im Verlauf der Verbrennungskrankheit. Dabei wurden sowohl hyper- als auch hypokoagule Zustände beobachtet (MIGNE et al., 16; LEBAPIN et al., 14; JOHANSON, 8).

Wir stellten uns die Frage, welche Bedeutung die Gerinnungsveränderungen für den Verlauf des Verbrühungsschocks haben. Mittels eines standardisierten Modells versuchten wir, das Verhalten des Gerinnungssystems im schweren Verbrühungsschock zu erfassen. Über vorläufige Ergebnisse wurde bereits berichtet (HEY et al., 7).

Im einzelnen wurde in der vorliegenden Arbeit folgenden Fragen nachgegangen.

- a. Läßt sich im Verbrühungsschock eine Verbrauchsreaktion im Gerinnungssystem nachweisen, kommt es also zu einer Verbrauchskoagulopathie im Sinne der Definition von Lasch?
- b. Beeinflußt eine eventuelle Verbrauchskoagulopathie den Verlauf des Verbrühungsschocks, und kann durch eine Hemmung der Blutgerinnung die Schocksituation beeinflußt werden?
- c. Kann durch eine Hemmung der Fibrinolyse der Ablauf des Verbrühungsschocks beeinflußt werden?

II. Material und Methoden

1. Material

Männliche und weibliche Kaninchen mit einem mittleren Gewicht von 2,5 kg wurden als Versuchstiere benutzt. 24 Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Tieren in leichter Nembutal-narkose und Lokalanästhesie ein silikonierter Polyäthylenkatheter in die rechte Vena jugularis eingeschoben. Nach Infiltration des subcutanen Gewebes wurde die Haut zirka 5 cm lang über der rechten Jugularis eröffnet. Der Katheter wurde zum rechten Herzen hin vorgeschoben, so daß die Spitze etwa in Höhe der Vorhöfe lag. Darauf wurde rückläufig vom Hals zum Ohr hin die Haut tunnellierte und das andere Ende des Katheters an der Rückseite des Ohres herausgeführt. Der Katheter wurde hier befestigt; das Blut wurde zu Gerinnungsanalysen nur dann verwandt, wenn es frei aus dem Katheter abfloß.

Sämtliche Gerinnungsanalysen wurden mit Reagenzien der Firma Behring-Werke AG/Marburg durchgeführt. Für die jeweiligen Chargen wurden Eichkurven aus Kaninchen-Mischplasma angefertigt.

Epsilon-Aminocaprönsäure wurde als EACA-Roche (40%ige Lösung) bzw. Epsicapron, Deutsche Kabi GmbH verwandt. Die Tiere erhielten EACA in einer Dösierung von 0,4 g/kg initial und weiter stündlich $\frac{1}{3}$ der Initialdösierung.

Heparin wurde als Heparin Vitrum der Firma Deutsche Kabi GmbH verwandt; die Tiere erhielten initial 1000 IE/kg und weiter 500 IE/Tier und Stunde.

2. Methoden

- a. Die Thrombozyten wurden mit einer Verdünnung von 3%iger Cocainlösung in der Zählkammer unter dem Phasenkontrastmikroskop gezählt (FEISSLY, 2).
- b. Die Thrombelastographie wurde mit dem Thrombelastographen nach HARTERT (5) durchgeführt.
- c. Die Fibrinogenbestimmung erfolgte nach der Tyrosinmethode nach RATNOFF (19), die Bestimmung der Faktoren II und V sowie die Bestimmung der Thrombinzeit wurde mittels Testbesteck der Firma Behring-Werke AG/Marburg durchgeführt. Für jede verwandte Charge wurde eine Eichkurve für den jeweiligen Test mit einem Kaninchenmischplasma von 5 bis 6 Tieren hergestellt.
- d. Statistik: die Ergebnisse wurden durch die Berechnung der Standardabweichung und die Durchführung des t-Testes statistisch gesichert. Die Signifikanz der Letalität in den jeweiligen Versuchsreihen wurde nach dem Vierfeldertest von FISHER und YATES errechnet.
- e. Schockmodell: nach einer Reihe von Vorversuchen, gekennzeichnet durch unterschiedliches Ausmaß des verbrühten Hautbezirkes sowie der Wassertemperatur und der Verbrühdungsdauer wurden Bedingungen erarbeitet, die bei etwa 1/3 der verbrühten Kaninchen im Versuchszeitraum von 24 Stunden zum Tode führten.

Die Verbrühung wurde in Narkose vorgenommen (etwa 0,5 bis 1ml/kg Nembutal). Die Dosis wurde so gewählt, daß die Tiere den Schmerzreiz gerade tolerierten, daß andererseits die Atmung so wenig wie möglich beeinträchtigt war. Nachdem der Leerblutwert abgenommen war, wurden die Tiere bis zu den Schultern in 52°C warmes Wasser getaucht. Um eine optimale Benetzung der Haut zu erzielen, wurde dem Wasser ein Detergens zugesetzt und das Fell schnell und regelmäßig mit einer Bürste bearbeitet. Die Verbrühung dauerte 10 Minuten. Die Ausgangstemperatur der Tiere lag rektal bei 41°C im Mittel. Etwa ab der 7. bis 8. Minute stieg die Rektaltemperatur auf 43°C an, und die Tiere begannen zu hecheln. Am Ende der Verbrühung lagen die Tiere im Schnitt bei einer Rektaltemperatur von 44,5°C. Die Tiere, deren Rektaltemperatur 45°C überschritten, wurden aus dem Versuch herausgenommen. Zirka 5 Minuten nach Versuchsende hatten die Versuchstiere bereits wieder ihren Ausgangswert erreicht.

Unmittelbar nach Verbrühungsende wurde erneut Blut entnommen. Danach erhielten die Tiere während der ersten 10 Stunden stündlich 30 ml Ringer-Lösung, der 3mval Kalium-Lactat/100 ml zugesetzt war. Auf diese Weise konnte die Hämokonzentration in etwa vermieden werden; Natrium- und Kalium-Wert konnten in Stichprobenmessungen konstant gehalten werden.

In der Folge wurden 1 Stunde nach Verbrühung, 3 Stunden, 7 Stunden und 24 Stunden nach Verbrühung Blut entnommen. Die Entnahmen lagen zwischen 2,5 und 5 ml. Jede entnommene Blutmenge wurde durch eine entsprechende Menge Ringer-Lösung ersetzt.

Die kritische Grenze für Blutentnahmen beim Kaninchen liegt etwa bei 30 ml/kg. Dies gilt jedoch nur dann, wenn die Blutmenge nicht durch äquivalente Flüssigkeitsvolumina ersetzt wird.

Die so erzielten Verbrühungen waren 1. bis 2. Grades mit disseminierten feinen, zum Teil auch konfluerenden Nekrosen der Epidermis, zum Teil auch in die Cutis reichend. Häufig kam es zu Blasenbildungen, besonders am Scrotum der männlichen Tiere mit einem entsprechenden Ödem der Cutis sowie vereinzelt petechialen Blutungen. Bei einigen überlebenden Tieren wurden multiple Ulcerationen an der Haut beobachtet.

Wie bereits erwähnt, starb unter diesen Bedingungen rund 1/3 der Tiere, so daß sowohl Minus- als auch Plusabweichungen bei entsprechenden Manipulationen möglich waren.

In einer Kontrollreihe wurden die Kaninchen lediglich narkotisiert und mit 37°C warmem Wasser benetzt. Die Blutentnahmen wurden in gleicher Weise wie bei den verbrühten Tieren vorgenommen.

III. Ergebnisse

1. Verbrühungsschock und Infusionstherapie

In dieser Reihe wurden insgesamt 25 Kaninchen untersucht. Von den 25 Tieren überlebten 18, 7 starben innerhalb des Versuchszeitraumes. Die Sektion wurde unmittelbar nach dem Tode vorgenommen. Tiere, die den Versuchszeitraum überlebten, wurden mit einer Überdosis Nembutal getötet und dann seziert. Makroskopisch waren mehr oder weniger ausgeprägte Ödeme im Bereich der verbrannten Haut, aber auch der übrigen Organe zu erkennen. Begleitsymptome waren häufig Pleuraergüsse und Ascites. Die Lungen zeigten fleckförmige Blutungen. Die Wand des Magens und des Darmes wies petechiale sowie flächenhafte Blutungen auf. Auch traten oft im Bereich der verbrühten Haut petechiale Blutungen auf.

Die Ergebnisse der Thrombozytenzählung sowie der Gerinnungsanalysen sind in Abb. 1 dargestellt. Bei den überlebenden Tieren fielen die Thrombozyten auf etwa 60% des Ausgangswertes ab, sie stiegen im Versuchsverlauf wieder an und erreichten nach 24 Stunden fast den Ausgangswert. Bei den sterbenden Tieren fielen die Plättchen kontinuierlich bis zum Tode weiter ab. Ein ähnliches Verhalten zeigte auch der Fibrinogenspiegel, der bei den überlebenden Tieren auf etwa 75% des Ausgangswertes abfiel; bei den sterbenden Tieren kam es zu einer weiteren Abnahme bis auf Werte um 40% des Ausgangswertes. Prinzipiell ähnlich verhielten sich auch die Aktivitäten der Faktoren II und V. Auch hier zeigten die sterbenden Tiere

eine sehr viel stärkere Reaktion. Der Abfall aller genannten Parameter war sowohl bei den lebenden als auch bei den gestorbenen Tieren signifikant gegenüber der Kontrollreihe.

Bei der globalen Untersuchung der Gerinnung im Thrombelastogramm fand sich ein charakteristischer Verlauf. Unmittelbar nach der Verbrühung kam es zu einer Verkürzung der R-Zeit. Später verlängerte sich die R-Zeit und die K-Zeit. Die maximale Amplitude verschmälerte sich im Verlauf des Experimentes, zeigte aber bei den überlebenden Tieren nach 24 Stunden eine deutliche Tendenz zur Normalisierung.

Auch hier fällt auf, daß die sterbenden Tiere stärker reagierten, d.h. die Verkürzung der R-Zeit war deutlicher; entsprechend waren R- und K-Zeit im Verlauf stärker verlängert als bei den überlebenden Tieren. Häufig war die K-Zeit bei den sterbenden Tieren nicht zu bestimmen, da die maximale Amplitude kleiner als 20 mm war. (Abb. 2).

Das Verhalten des TEG wird in Abb. 3 an einem Beispiel gezeigt.

Abb. 4 zeigt tabellarisch zusammengefaßt die Signifikanzen der Parameter R-Zeit, K-Zeit und maximale Amplitude im TEG sowie die Aktivitäten der Faktoren II und V, der Thrombozyten und des Fibrinogens gegenüber den Kontrolltieren.

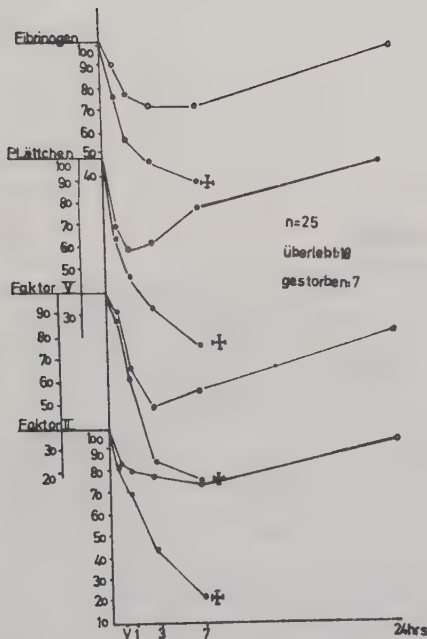


Abb. 1:

Gerinnungsphysiologische Ergebnisse bei reinem Verbrühungsschock und Infusionstherapie. Verhalten der Mittelwerte der Fibrinogenkonzentration, der Thrombozytenzahl und der Aktivitäten der Faktoren II und V dargestellt in Prozent des Ausgangswertes. Bei allen 4 Parametern ist ein eindeutiger Abfall zu erkennen. Die Werte der gestorbenen Tiere sind gesondert dargestellt und mit einem $\times$ gekennzeichnet.

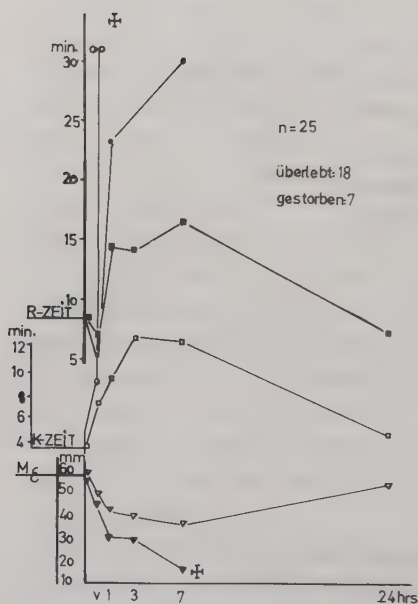


Abb. 2:

Verhalten des Thrombelastogramms im Verbrühungs= schock mit Infusionstherapie. Die Mittelwerte von R- und K-Zeit sind in Minuten dargestellt, die der maximalen Amplitude (m_e) in Millimetern. Die gestor= benen Tiere ($\ddagger$) zeigen eine zunehmende Verschmälerung der maximalen Amplitude. Die maximale Amplitude der überlebenden Tiere kehrt mit Erreichen des 24-Stunden Wertes zur Breite des Ausgangswertes zurück.

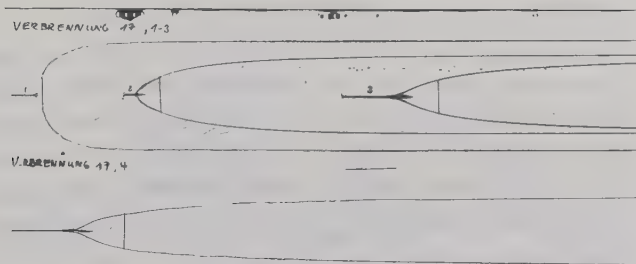


Abb. 3:

Verhalten des TEG im Verbrühungsschock am
Beispiel der Versuchs Nr. 17.
1= Leerwert, 2= unmittelbar nach Verbrühung,
3= 1 Stunde nach Verbrühung, 4= 7 Stunden nach
Verbrühung.

	Stimulus zeit	Lebens- zeit	Stimulus nach Verbrühung	1. Std. nach Verbrühung	5. Std. nach Verbrühung	7. Std. nach Verbrühung	14. Std. nach Verbrühung
VEN	2-Zeit	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p = 0,01$	$p = 0,05$	$p = 0,05$	$p > 0,05$
	2-Zeit	$p > 0,05$	$p = 0,01$	$p = 0,01$	$p = 0,05$	$p = 0,05$	$p > 0,05$
	Maximale Amplitude	$p < 0,05$	$p < 0,0025$	$p < 0,025$	$p < 0,0125$	$p < 0,0125$	$p > 0,05$
Faktor II			$p > 0,05$	$p = 0,05$	$p = 0,01$	$p = 0,05$	$p > 0,05$
Faktor Y			$p > 0,05$	$p < 0,0025$	$p < 0,0025$	$p < 0,0025$	$p < 0,05$
Thrombozyten			$p = 0,05$	$p = 0,01$	$p = 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Fibrinogen			$p < 0,05$	$p = 0,05$	$p = 0,01$	$p = 0,05$	$p < 0,05$

Abb.4:

Tabellarische Erfassung der errechneten Signifi-
kanzen des reinen Verbrühungsschocks gegenüber
den Kontrolltieren.

2. Verbrührungsschock und Infusionsbehandlung mit prophylaktischer Gabe von Heparin

In einer zweiten Reihe wurden die Kaninchen prinzipiell gleichartig behandelt. Sie erhielten jedoch prophylaktisch vor Verbrührung Heparin (1000 IE/kg initial und in der Folge 500 IE/kg und Stunde bis zum Versuchsende).

In dieser Reihe wurden 16 Tiere insgesamt untersucht. Es starben 3 Tiere, 13 Tiere überlebten das Experiment 24 Stunden.

Rein technisch waren in dieser Reihe lediglich die Thrombozytenzahl und der Fibrinogenspiegel exakt zu bestimmen. Bei den überlebenden Tieren sank weder die Thrombozytenzahl noch der Fibrinogenspiegel ab. Bei den sterbenden Tieren kam es allerdings zu einer starken Abnahme des Fibrinogenspiegels, der ab der 1. Stunde nach Verbrührung signifikant gegenüber den Kontrolltieren war. Die Thrombozyten verhielten sich prinzipiell gleichartig.

Das Verhalten dieser Parameter ist in der Abb.5 und Abb. 6 dargestellt.

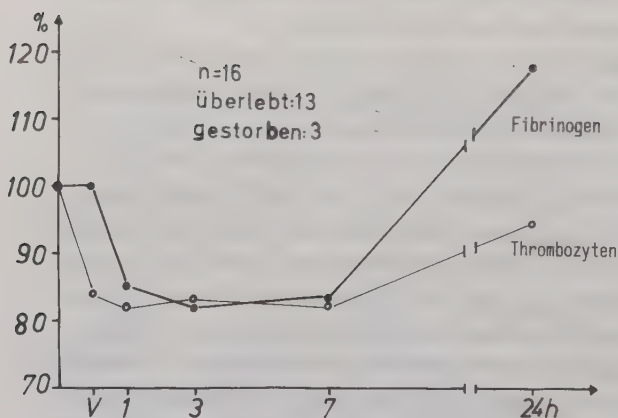


Abb.5:

Verhalten der Thrombozyten und des Fibrinogenspiegels bei Verbrühung unter Heparin. Beide Parameter wurden in Prozent des Ausgangswertes dargestellt.

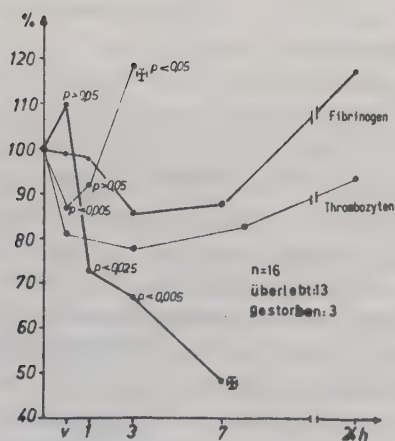


Abb. 6:

Aufgeschlüsselte Darstellung der Ergebnisse des Verbrühungsschocks mit Heparintherapie nach gestorbenen (†) und überlebenden Tieren. Nur der Abfall der Fibrinogenkonzentration der gestorbenen Tiere ist signifikant.

	Leerwert	direkt nach Verbrühung	1 Std. nach Verbrühung	3 Std. nach Verbrühung
Fibrinogen	100 %	$p > 0,05$	$p < 0,025$	$p < 0,005$
Thrombozyten	100 %	$p < 0,005$	$p > 0,05$	$p < 0,05$

Abb.7:

Tabellarische Zusammenfassung der Signifikanzen im Verbrühungsmodell bei gleichzeitiger Gabe von Heparin. Aufgeführt sind die Ergebnisse der gestorbenen Tiere gegenüber den Kontrolltieren. Bei den überlebenden bestanden keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Kontrollen.

3. Verbrühungschock und Infusionstherapie bei gleichzeitiger prophylaktischer Gabe von EACA

In dieser Versuchsreihe wurden unter den bereits gekennzeichneten Bedingungen 14 Kaninchen untersucht. 6 Kaninchen überlebten das Experiment, 8 starben innerhalb von 24 Stunden. In dieser Reihe wurden die gleichen Parameter untersucht wie in der ersten Versuchsreihe.

Das Ergebnis der Untersuchung ist in den Abbildungen 8,9,10,11,12 und 13 dargestellt. Auch hier fielen die Thrombozyten unmittelbar nach Verbrühung schnell und signifikant ab; die sterbenden Tiere zeigten wiederum eine deutliche Reaktion. Der Fibrinogenspiegel fiel geringer ab als bei den unbehandelten verbrühten Tieren. Lediglich bei den sterbenden Tieren kam es zu einer Verminderung des Fibrinogenspiegels auf rund 65% des Ausgangswertes.

Wurden die Werte der Überlebenden und gestorbenen Tiere zusammengefaßt, so war der Abfall von Fibrinogenspiegel und Thrombozytenzahl gegenüber den Kontrolltieren signifikant. Der Abfall des Fibrinogenspiegels bei den überlebenden Tieren war gegenüber den Kontrollen nicht signifikant. Der Abfall der Thrombozytenzahl war sowohl bei den überlebenden als auch bei den gestorbenen Tieren signifikant gegenüber den Kontrollen.

Ähnliche Verhältnisse fanden sich bei der Bestimmung der Aktivitäten der Faktoren II und V. Bei getrennter Darstellung war die Verminderung bei den gestorbenen Tieren signifikant. Das Ausmaß der Reaktion bei den anderen Tieren ging nicht über die Streubreite der Kontrollen hinaus. Bei zusammengefaßter Darstellung war der Abfall beider Faktoren signifikant.

Im Thrombelastogramm unterschieden sich lebende und sterbende Tiere zum Zeitpunkt des 1-Stundenwertes hinsichtlich der R- und K₁-Zeit nur wenig, m_e war bei den sterbenden Tieren allerdings schon stärker verschmälert. Im weiteren Versuchsverlauf wurde dieser Unterschied zwischen überlebenden und sterbenden Tieren deutlicher.

In dieser Versuchsreihe war die Thrombinzeit nicht verlängert.

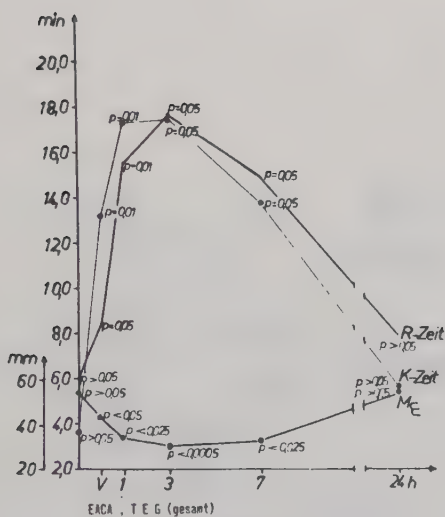


Abb. 8:

Darstellung der Veränderungen im Thrombelastogramm im Verbrennungsschock bei gleichzeitiger Gabe von EACA. $n=14$, 6 Kaninchen überlebten, 8 starben. Angaben der R- und K-Zeit in Minuten, m_e in Millimetern. Der Vergleich der Ergebnisse mit denen der nicht verbrannten Kontrolltiere ergibt signifikante bis hochsignifikante Unterschiede.

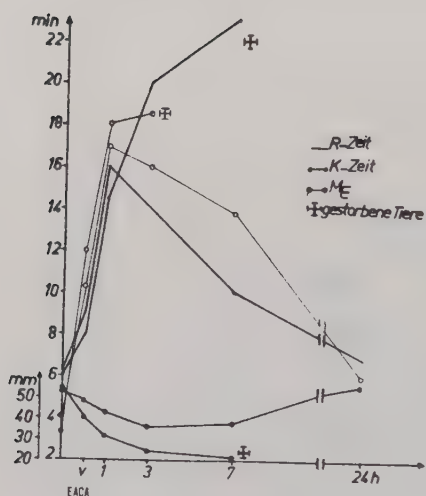


Abb. 9:

Darstellung der Veränderungen des TEG im Verbrühungsschock bei gleichzeitiger Gabe von EACA. Überlebende und gestorbene Tiere sind getrennt dargestellt. Die Veränderungen sind bei den gestorbenen Tieren sehr viel deutlicher.

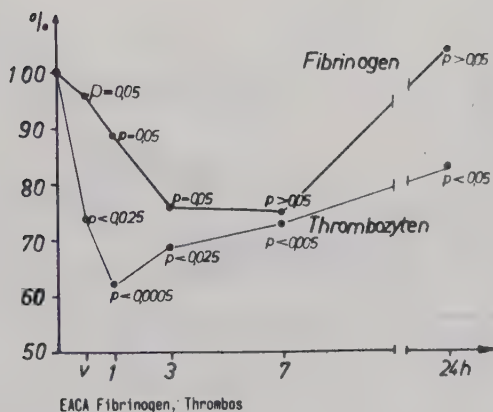


Abb.1C:

Darstellung des Verhaltens von Fibrinogenspiegel und der Thrombozytenzahl im Verbrühungsexperiment bei gleichzeitiger Gabe von EACA. n=14, 6 Kaninchen überlebten, 8 starben. Die Angaben erfolgen in Prozent des Ausgangswertes. Der Fibrinogengehalt liegt signifikant niedriger als der der Kontrolltiere. Die Thrombozytenzahlen liegen ebenfalls signifikant bis hochsignifikant niedriger als die der Kontrolltiere.

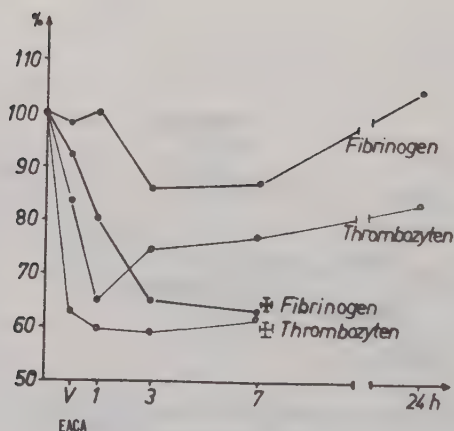


Abb. 11:

Verhalten der Fibrinogenspiegel und Thrombozytenzahlen der mit EACA behandelten verbrühten Tiere. Die Werte sind in Prozent des Ausgangswertes angegeben. Die Befunde der gestorbenen Tiere sind getrennt dargestellt und mit einem † gekennzeichnet. Die Werte unterscheiden sich signifikant bis hochsignifikant von denen der nicht verbrühten Kontrollreihen. Überlebende (n=6), gestorbene Tiere (n=8).

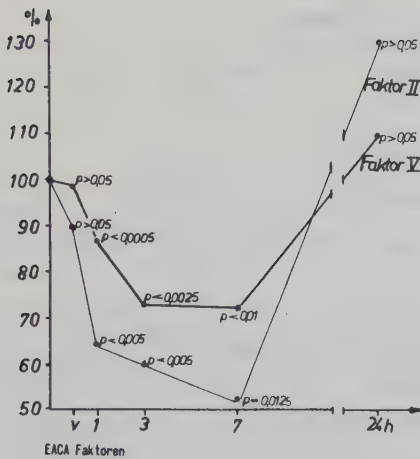


Abb.12:

Verhalten der Aktivitäten der Faktoren II und V im Verbrühungsexperiment bei gleichzeitiger Gabe von EACA . n=14, 6 Kaninchen überlebten, 8 starben. Die Angaben erfolgen in Prozent des Ausgangswertes. Der Gehalt der Aktivitäten liegt signifikant unter dem der Kontrollzere.

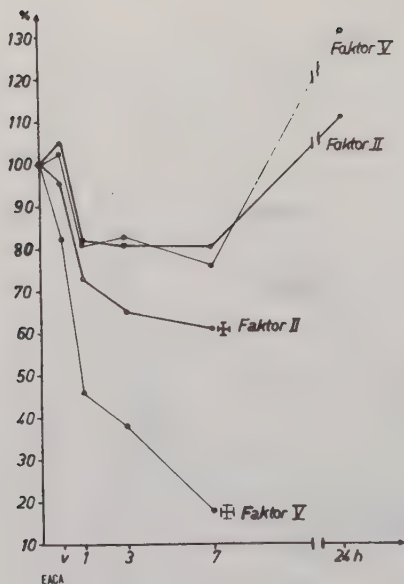


Abb. 13:

Darstellung des Verhaltens der Aktivität der Faktoren II und V, der mit EACA behandelten und verbrühten Tiere. Die Werte sind in Prozent des Ausgangswertes angegeben. Die Befunde der gestorbenen Tiere wurden getrennt dargestellt und mit einem $\oplus$ gekennzeichnet. Die Werte unterscheiden sich signifikant bis hochsignifikant von den Kontrolltieren. Überlebende Tiere $n=6$, gestorbene Tiere $n=8$.

IV. Diskussion

Die bei den Gerinnungsuntersuchungen erzielten Ergebnisse sprechen eindeutig für das Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie in unserem Schockmodell.

Die erhobenen Befunde, der Abfall der Thrombozyten, des Fibrinogens und der Gerinnungsfaktoren II und V, die initiale Hyperkoagulabilität mit anschließender Hypokoagulabilität belegen in eindrucksvoller Weise diesen Pathomechanismus der DIC. Diese Reaktionsweise des Gerinnungssystems mit initialer Aktivierung und anschließendem Verbrauch des Gerinnungspotentials wurde in den letzten Jahren von den Arbeitsgruppen LASCH (10,11,12), McKAY (15), HARDAWAY (3) u.a. erarbeitet und als typisch für die "Verbrauchskoagulopathie" bzw. eine disseminated intravascular Coagulation (DIC) herausgestellt.

Schock wurde nach SCHNEIDER, GELIN und BUCHBORN als akute Verminderung der Gewebsperfusion mit Gewebshypoxie und metabolischer Azidose definiert. Die Bedeutung der intravasalen Gerinnung für den Verlauf des Schocks ist je nach Ätiologie von Fall zu Fall verschieden. So kann über eine Thrombininfusion und die so induzierte intravasale Gerinnung ein Schockzustand ausgelöst und unterhalten werden.

Eine klinische Analogie wäre etwa ein Schock unter der Geburt bei vorzeitiger Plazentalösung mit Einschwemmung gerinnungsaktiven Materials in die Blutbahn. Die Thrombininfusion kann aber auch so gesteuert werden, daß die intravasale Gerinnung verzögert abläuft, daß sie vom Organismus kompensiert werden kann, und daß sie insgesamt gesehen ohne Schockzu-

stand abläuft. Andererseits wird die intravasale Gerinnung ihrerseits durch einen Schockzustand gestartet und unterhalten.

Für die Aktivierung des Gerinnungssystems im Schock gibt es mehrere auslösende Faktoren. Die in der Pathophysiologie des Schocks im Vordergrund stehende Störung der Mikrozirkulation führt zu einer Aktivierung des wahrscheinlich ständig ablaufenden Basisumsatzes im Gerinnungssystem. Diese Aktivierung wird begünstigt durch eine mangelnde Klärung bereits aktivierter Gerinnungsfaktoren durch das RES infolge Erschöpfung seiner Klärfunktion und eingeschränkter Kreislauf-funktion.

Gleichzeitig entstehen im strömenden Blut Thrombozyten=aggregate, die Plättchen legen sich an "normale Endo-thelien" an in Gebieten mit derartig gestörter Mikro-zirkulation. Es kommt weiterhin zum vermehrten Einstrom von Gewebsthrombokinase aus diesen so geschädigten Gebieten mit entsprechender Reaktion des Gerinnungssystems. In diesen Phasen des Schocks ist die intravasale Gerinnung ein zusätzlicher Faktor in der Pathogenese des Schocks, in unterschiedlichem Ausmaß nachweisbar. So ist es leicht verständlich, daß der Schockzustand durch die intravasale entstandenen Gerinnsel weiter vertieft und dann schließlich irreversibel werden kann.

In unserem Modell belegt der intensive schnelle Verbrauch der Gerinnungsfaktoren und der Thrombozyten, der nur Ergebnis eines massiv gesteigerten Umsatzes im Gerinnungssystem sein kann, die Annahme, daß die intravasale Gerinnung eine wesentliche Rolle beim Zustandekommen des Schocks im Rahmen einer schweren Verbrühung oder Verbrennung spielt.

Ursächlich müssen hier offensichtlich aus den thermisch geschädigten Arealen ins Blut gelangte prokoagulatorische Stoffe wie Gewebsthrombokinase, lysosomale Enzyme und ähnlich wirkende Stoffe angesehen werden.

Die Intensivierung des Schockzustandes geht mit einem zunehmenden Verbrauch an Gerinnungsfaktoren einher. Dies wird durch die Befunde unterstrichen, die bei den sterbenden Tieren erhoben wurden. Diese Tiere zeigen einen meist signifikant stärkeren Abfall von Thrombozyten, Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren gegenüber den überlebenden verbrühten Tieren. Man kann daraus schließen, daß das thermische Trauma die Gerinnung zwar anstößt, daß aber der über die Verbrühung ausgelöste Schockzustand die intravasale Gerinnung in Gang hält und weiter intensiviert.

Die bereits erwähnten intravasal entstandenen Mikroembolien und Mikrothromben führen zu einer diffusen und zunehmenden Verlegung der Endstrombahn, die besonders im Bereich der im Schock noch perfundierten lebenswichtigen Organen wie Lunge, Leber, Niere, Nebenniere, Herz und Gehirn verhängnisvolle Folgen hat.

Es kommt zu entsprechenden fein verteilten Organnekrosen in Form von Einzel- und Gruppenzellnekrosen, die wiederum den Schockzustand weiter vertiefen. Auf diese Weise wird die Gesamtorganleistung herabgesetzt. Die Tiere sterben im Schock. Durch die histologische Untersuchung der Organe der verbrühten Tiere konnte dieser Pathomechanismus eindeutig belegt werden. es fanden sich mehr oder weniger ausgeprägte disseminierte erythrozytenreiche Thromben in den gesamten Organen mit entsprechenden Organläsionen (HEY,6).

Die Bedeutung der intravasalen Gerinnung für den Verlauf des Verbrühungsschocks in unserem gewählten Modell wird durch die Ergebnisse der Untersuchungsreihe mit prophylaktischer Heparinisierung unterstrichen. Die

Mortalität des Versuchsansatzes ging deutlich, allerdings nicht signifikant, von 33 auf 18% zurück. Lediglich bei den sterbenden Tieren kam es zu einem signifikanten Abfall der Thrombozyten, gemessen an den unverbrühten Kontrolltieren. Man muß annehmen, daß es sich um eine Aggregation im Bereich von Intimaläsionen handelt. Bekanntlich wird die Kollagen-induzierte Aggregation durch Heparin nicht verhindert. Auch bei der histologischen Untersuchung dieser mit Heparin behandelten Versuchsreihe fanden sich nur vereinzelt Thromben bzw. disseminierte Organnekrosen.

Durch die Ergebnisse der mit EACA behandelten Tiere wurde versucht, die Bedeutung der Fibrinolyse im Verbrührungsschock zu erfassen. Im Rahmen der im Schock zu beobachtenden Verbrauchskoagulopathie kommt es regelmäßig zu einer offensichtlich reaktiven Fibrinolyse, die als Mechanismus der Eigenregulation aufgefaßt werden muß, und der in dieser Situation stets drohenden irreversiblen Verlegung der Endstrombahn durch Mikrothromben ständig entgegenarbeitet (LASCH, 13). Wird diese Gegenregulation durch eine Hemmung der Aktivierung bzw. durch eine Hemmung der Fibrinolyse selbst behindert, so verläuft der bereits beschriebene Circulus vitiosus, nämlich Anstoß der Gerinnung, Ausbildung von Mikroembolien und Thromben, weitere Störungen der Mikrozirkulation, Auftreten vermehrter Organläsionen, Einstrom von Gewebsthrombokinase in das Blut um so schneller. Die einmal entstandene Mikrozirkulationsstörung wird sozusagen irreversibel fixiert. Entsprechend häufiger sterben die Tiere tatsächlich in dieser Versuchsreihe bei Gabe von EACA. Die Mortalität lag bei 60% gegenüber 33% der unbehandelten Tiere und 18% der heparinisierten Tiere.

Die Berechnung der Signifikanzen zwischen diesen drei Reihen ergibt, daß die heparinisierten verbrühten Tiere gegenüber den rein verbrühten Tieren nicht signifikant waren ($p = 0,2401$). Dagegen ist die Reihe der mit EACA behandelten Tiere gegenüber den rein verbrühten Tieren mit $p = 0,0574$ schwach signifikant. Die heparinisierten Tiere unterscheiden sich gegenüber den mit EACA behandelten Tieren signifikant ($p = 0,0307$). (Berechnung nach dem Vierfeldertest nach FISHER und YATES).

Die Verbrauchsreaktion verlief bei diesen mit EACA behandelten Tieren eher intensiver als bei den unbehandelten verbrühten Kontrollen. Eine Verlängerung der Thrombinzeit, die bei den unbehandelten verbrühten Tieren häufiger auftrat, wurde in dieser Reihe nicht beobachtet. Man kann annehmen, daß die Verlängerung der Thrombinzeit im unbeeinflussten Experiment durch das Auftreten von Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukten verursacht worden war.

Nach diesen Ergebnissen muß man schließen, daß Gerinnung und Fibrinolyse wesentliche Teilfaktoren beim Zustandekommen und für den Verlauf des Verbrühungsschocks in unserem Modell darstellen. Vor dem Hintergrund der in der vorgelegten Untersuchung erarbeiteten pathophysiologischen Mechanismen müssen die aus der Literatur bekannten und oft sehr widersprüchlichen Ergebnisse von Gerinnungsanalysen bei verbrannten Patienten gesehen werden. Hyperkoagule Bilder entstehen entweder in der Frühphase des Verbrennungsschocks oder aber auch in der Spätphase, dann nämlich, wenn nach schwerer Verbrauchsreaktion im Gerinnungssystem in Form eines Rebound-Effektes das Gerinnungssystem vom Organismus wieder überschießend regeneriert wird. In dieser Situation besteht die Gefahr von Thrombose und Embolie (PRESERAU et al., 18). Aufmerksame Aliniker begegneten dieser Situation, indem sie die Patienten antikoagulierten (SALIBAR, 20; MIGNE et al., 16).

Wird die Gerinnungsanalyse in der dazwischenliegenden Phase der Verbrauchsreaktion der Faktoren des Gerinnungssystems durchgeführt, so resultiert selbstverständlich eine Hypokoagulabilität, oft mit regulativ gesteigerter Fibrinolyse.

Es bleibt offen, in welchem Ausmaß therapeutische Versuche mit Streptokinase die Eigenregulation des Organismus bei frisch verbrannten Patienten unterstützen.

Der Erfolg dieser Therapie wurde bisher nur an einer verbesserten lokalen Durchblutung der Randbezirke verbrannter Hautareale beobachtet. Über eine günstige Beeinflussung des Heilungsverlaufs von Verbrennungswunden bei Patienten durch eine therapeutische Fibrinolyse wurde bisher nur vereinzelt berichtet (WEBER, 22; KOSLOWSKI, 9). SALIBAR (20) erzielte experimentell und klinisch gute Ergebnisse bei der Behandlung lokaler Verbrennungen durch eine konsequente und intensive Heparinisierung von Patienten und Versuchstieren.

V. Zusammenfassung

In einem gut definierten Verbrühungsmodell mit einer Gesamtletalität von 30 bis 35% konnte eine Verbrauchs-koagulopathie innerhalb der ersten 24 Stunden nach der thermischen Läsion nachgewiesen werden. Es kam zu einem signifikanten Abfall der Thrombozyten, des Fibrinogenspiegels, der Aktivität der Faktoren II und V gegenüber den Kontrolltieren. Die sterbenden Tiere im Verbrühungs-schock unterschieden sich von den überlebenden durch eine besonders intensive Verbrauchsreaktion. Die Verbrauchsreaktion konnte durch eine prophylaktische Gabe von Heparin gehemmt werden. Die Letalität des Experimentes sank deutlich, aber nicht signifikant auf rund 18% ab. Nur die sterbenden Tiere dieser so

behandelten Reihe zeigten einen signifikanten Abfall der Thrombozyten.

Die Hemmung der Fibrinolyse in dem vorgestellten Modell führte zu einer Steigerung der Letalität auf rund 58%. Gleichzeitig wurde eine ausgeprägte Verbrauchsreaktion im Gerinnungssystem beobachtet, die wiederum bei den sterbenden Tieren besonders ausgeprägt war. Die Letalität dieser Versuchsreihe lag schwach signifikant über der der unbehandelten verbrühten Tiere. Bei den mit Heparin behandelten Kaninchen war die Letalität signifikant ($p = 0,0367$) geringer gegenüber den mit EACA behandelten Tieren.

Aus den Versuchsergebnissen kann man zusammenfassend schließen, daß Gerinnung und Fibrinolyse für den Verlauf der ersten Phase nach der Verbrühung bei den schwer thermisch geschädigten Patienten von großer Bedeutung sind. Der Schock nach Verbrennung ist offensichtlich zu einem beträchtlichen Anteil durch intravasale Gerinnungsvorgänge, Mikrothrombosierung und disseminierte Organnekrosen mitbestimmt. Gerinnungshemmung und therapeutische Fibrinolyse stellen neue und erfolgversprechende therapeutische Prinzipien dar. Eine Hemmung der Fibrinolyse hat gefährliche Auswirkungen auf die Gesamtsituation des Patienten, aber auch auf die Ausdehnung lokaler Verbrennungen.

Literatur

1. BARADUC, H.A.P.:

Des causes de la mort à la suite de Brulures superficielles des moyens de l'éviter. Paris 1862

Zitiert nach W. HARTENBACH/ F.W. AHNEFELD,
Verbrennungsfibel, Georg Thieme-Verlag 1967, S.13

2. FEISSLY, R.:

Phase microscopy and the enumeration of blood platelets.

Little Brown and Comp., Boston 1961

3. HARDAWAY, R.M.:

Gerinnungsfaktoren im Schock.

In: Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York 1972, S.423

4. HARTENBACH, W., F.W. AHNEFELD:

Verbrennungsfibel.

Georg Thieme- Verlag, Stuttgart 1967, S.14

5. HARTERT, H.:

Blutgerinnungsuntersuchungen mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren.

Klin. Wschr. 26, 577 (1948)

6. HEY, D.:

Untersuchungen zur Bedeutung von Blutgerinnung und Fibrinolyse für den Verlauf des Verbrennungsschocks.

Habilitationsschrift, Med. Fakultät Gießen, 1971

7. HEY, D., BUDINER, U. und H.G. LASCH:

Verbrauchs-koagulopathie im Verbrennungsschock.

Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 75, 481 (1969)

8. JOHANSON, S.-A.:

Heparin and some coagulation factors in experimental burn injuries.

Acta Chir. Scand. 127, 346 (1964)

9. KOSLOWSKI, L. and G. KIENINGER:

The influence of fibrinolysis on skin loss and wound after burns.

Abstracts IIIrd International Congress for Research in Burns, Prague, September 1970, S. 144

10. LASCH, H.G.:

Untersuchungen zur Dynamik im System der Blutgerinnungsfaktoren ("latente Gerinnung in der Blutbahn")
Habilitationsschrift, Med. Fakultät Heidelberg 1959

11. LASCH, H.G., HEENE, D.L., HUTH, K., SANDRITTER, W.:

Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption-coagulopathy.
Amer. J. card. 20, 381 (1967)

12. LASCH, H.G., KAECKE, H.J., RODRIQUEZ-ERDMANN, F., JESSERER, H.H., SCHÜTTERLE, G.:

Verbrauchskoagulopathien.
Folia haematol. N.F. 6, 325 (1961)

13. LASCH, H.G., MECHTELKE, R., NUSSERER, E., DROUD, F.:

Der Einfluß der Fibrinolyse auf den Verlauf des hämorrhagischen Schocks.
Klin. Wschr. 39, 1137 (1961)

14. LEBLAUPIN, R., GUIMBERTIERE, I., TOSCHER, L., MARGRE, J., BARBIN, I.Y. and M. MOUSSEAU:

L'hémostase chez les brûlés. Etude préliminaire à propos de 324 bilans chez 94 malades.
Cah. Anesth. 13/3, 327 (1965)

15. MCKAY, D.G.:

Disseminated intravascular Coagulation.
Harper and Row Publishers, New York, Evanston and London, 1965

16. MIGNÉ, J., R. MOUTAIL, I. GUERMONPEREZ and S. BAUX:

L'hémostase chez les brûlés: Hypercoagulabilité et troubles du système fibrinolytique. Prévention des thromboses.
Probl. Reanim. 4, 656 (1967)

17. MEYER, C.A.:

Burns shock and plasma volume regulation
The C.V. Mosby Company Saint Louis 1967

18. PRESSEREAU, G., VIGUR, J., MONTEIL, R., FRANFORT, M., and C. RABY:

La coagulation et les complications thromboemboliques chez 234 brûlés.
Pres. Méd (Paris) 69/23, 1019 (1969)

19. RATNOFF, O.D.:

A new method for determination of fibrinogen
in small samples of plasma.

J. Laborat. Clin. Med. 37, 316 (1951)

20. SALIBAR, M.J., Jr.:

Heparin efficacy in Burns: II Human thermal
burn treatment with large doses of topical and
parenteral Heparin.

Aerospace Med. 41 (11), 1302 (1970)

21. SNEVE, H.:

Treatment of burns and skin grafting.

JAMA 45, (1905)

22. WEBER, G.:

Two new ways of treating burns. Abstracts
IIIrd International Congress for Research
in Burns.

Prague, September 1970, S.302

Herrn Prof. Dr. med. H.G. Lasch danke ich an
dieser Stelle für die Übernahme meiner Arbeit.

Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. D. Hey,
der einige schwierige Phasen während der Arbeit
hat überwinden helfen.

Herzlichst danken möchte ich meinen Eltern und
Fräulein Elke Hahn.

Hans Uwe Budiner

Lebenslauf

Am 3.11.1941 wurde ich in Reichenberg/Sud. geboren. 1945 mußte ich mit meiner Mutter das Sudetenland verlassen, während mein Vater in Kriegsgefangenschaft war. 1947 wurde ich eingeschult und besuchte die Volksschule in Kalrath Krs. Jülich, Groß-Gerau und später das Prälat-Diehl - Realgymnasium in Groß-Gerau.

Nach Übernahme einer Apotheke in Alsfeld durch meine Eltern und Übersiedlung dorthin, legte ich 1961 an der Albert-Schweitzer-Schule die Reifeprüfung ab. Am 1.4.1961 wurde ich zur Artillerie einberufen. An die Militärzeit schloß sich dann das Medizinstudium an, das ich am 26.1.1971 mit dem Staatsexamen in Gießen beendete.

Das Medizinalassistentenjahr absolvierte ich bei Herrn Prof. Dr. med. G. Schütterle an der Medizinischen Klinik der Justus Liebig-Universität Gießen sowie der inneren Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses bei Herrn Oberstarzt Dr. Tietz und der chirurgischen Abteilung bei Herrn Oberstarzt Dr. Heymann des gleichen Krankenhauses.

Am 7. September 1973 heiratete ich in in Salzburg/Österreich die Assistenzärztin Elke Hahn.

Chemoprint-Druck 63 Gießen Frankfurter Str. 129 Ruf (0641) 75712